

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
9 juin 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/051418 A2**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 38/21, 9/10
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/050607
- (22) Date de dépôt international :  
19 novembre 2004 (19.11.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
0350888 21 novembre 2003 (21.11.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33, avenue du  
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BIGNON,  
Sophie [FR/FR]; 6, rue Ozaman, F-69001 Lyon (FR).  
MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42, rue Hector Berlioz,  
"Le Bois Saint-Rambert", F-69009 Lyon (FR). SOULA,  
Olivier [FR/FR]; Castel du Grand Large, 115, avenue du  
Carreau, F-69330 Meyzieu (FR).
- (74) Mandataires : FLEURANCE, Raphaël etc.; Cabinet  
Plasseraud, 65/67, rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex  
09 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,  
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF INTERLEUKINS AND THERAPEUTIC APPLICATIONS THEREOF

(54) Titre : FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBERATION PROLONGEE D'INTERLEUKINES ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical formulations based on fluids and stable aqueous colloidal suspensions for the sustained release of an interleukin IL- (and one or more other optional active principles), and to the applications, particularly the therapeutic applications, of said formulations. The invention aims to provide a fluid pharmaceutical formulation for the sustained release of interleukin(s) (and one or more other optional active principles), such that, following parenteral injection, the *in vivo* IL release time is increased significantly, while the plasma concentration peak thereof is lowered. Moreover, said formulation must be storage stable and, in addition, biocompatible, non-toxic biodegradable, non-immunogenic and well tolerated locally. According to the invention, the formulation is a low-viscosity aqueous colloidal suspension of submicronic particles of water-soluble, biodegradable polymer PO bearing hydrophobic groups (GH). The aforementioned particles are noncovalently associated with at least one interleukin (and one or more other optional active principles) and form a gelled deposit on the injection site, said gelling being caused by a protein present in the physiological medium.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles formulations pharmaceutiques à base de suspensions colloïdales aqueuses stables et fluides pour la libération prolongée de une interleukine -IL- (et un ou plusieurs autres principe(s) actif(s) éventuels), ainsi que les applications, notamment thérapeutiques, de ces formulations. Le but de l'invention est de proposer une formulation pharmaceutique fluide pour la libération prolongée d'interleukine(s) (et un ou plusieurs autres principe(s) actif(s) éventuels), permettant après injection par voie parentérale d'accroître significativement la durée de libération *in vivo* d'IL, tout en diminuant le pic de concentration plasmatique de cette IL, ladite formulation se devant par ailleurs d'être stable à la conservation et de surcroît biocompatible, biodégradable non-toxique, non-immunogène et bien tolérée localement. La formulation selon l'invention est une suspension colloïdale aqueuse de basse viscosité, de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH), lesquelles particules étant associées de façon non covalente avec au moins une interleukine (et un ou plusieurs autres principe(s) actif(s) éventuels) et formant un dépôt gélifié sur le site d'injection, cette gélification étant provoquée par une protéine présente dans le milieu physiologique.

WO 2005/051418 A2



---

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*